

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

256

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 29 Avril 1896, à 1 heure

Par ÉZÉCHIEL MARGOULISS

Né à Nicolaïeff (Russie), le 1^{er} juillet 1866.

DE L'ACTION DIURÉTIQUE

DE

LA THÉOBROMINE

Président : M. STRAUS, professeur.

Professeur : M. FOURNIER.

Agrégés : MM. { GAUCHER.
NETTER.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1896

256

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 29 Avril 1896, à 1 heure

Par ÉZÉCHIEL MARGOULISS

Né à Nicolaïeff (Russie), le 1^{er} juillet 1866.

DE L'ACTION DIURÉTIQUE
DE
LA THÉOBROMINE

Président : M. STRAUS, professeur.

Professeur : M. FOURNIER.

Agrégés : MM. { GAUCHER.
NETTER.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1896

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen..... M.	BROUARDEL.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	N...
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie.....	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBÈNE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	STRAUS.
	SEE (G.)
Clinique médicale.....	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	GRANCHER.
Maladies des enfants.....	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....	TILLAUX.
	BERGER.
	GUYON.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	PANAS.
Clinique ophthalmologique.....	TARNIER.
Clinique d'accouchement.....	PINARD.

Professeurs honoraires

MM. SAPPEY, PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MENETRIER.	THIERRY.
ALBARAN.	GILBERT.	NELATON.	THOINOT.
ANDBE.	GILLES DE LA TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BAR.	GLEY.	POIRIER, chef des	VARNIER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	travaux anatomi-	WALTER.
BROCA.	HEIM.	ques.	WEISS.
CHANTEMESSE.	LEJARS.	REITERER.	WIDAL.
CHARBIN.	LETULLE.	RICARD.	WURTZ.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	
	MARIE.	SEBILLEAU.	

Secrétaire de la Faculté : CH. PUPIN.

Par délibération en date du 6 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Faible témoignage de piété filiale et de
reconnaissance éternelle.*

A MES FRÈRES.

A MES SŒURS.

A MON MAÎTRE :

MONSIEUR LE DOCTEUR EDGARD HIRTZ

Médecin de l'Hôpital Tenon.

A MON MAÎTRE :

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURIAC

Médecin de l'Hôpital Ricord,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR STRAUS,

Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin de l'Hôtel-Dieu,

Chevalier de la Légion d'honneur.

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



INTRODUCTION.



C'est à M. Hirtz, dont nous avons été externe, que nous devons le sujet de ce travail.

C'est lui, dans son service à l'hôpital Tenon, qui a attiré notre attention sur le mécanisme de la diurèse par la théobromine. Une discussion venait de surgir sur ce sujet à la Société de thérapeutique, notre excellent Maître nous communiqua l'interprétation qu'il donnait de l'action de ce médicament. C'est dans son service que nous avons cueilli nos observations personnelles. C'est sous sa direction que nous avons étudié la tension vasculaire chez nos malades. Il nous a donné plusieurs observations que nous rapportons ici. Avec lui, nous avons pu constater les variations parallèles de cette tension et de la diurèse chez les sujets soumis au traitement. Nos recherches

confirment donc celles de MM. Bardet, Geissler et Zazzaro ; de plus, nous croyons être le premier à démontrer que l'élimination de l'urée augmente après l'administration de la théobromine.

Nous devons aussi de vifs remerciements à M. le docteur Huchard qui a mis libéralement à notre disposition une observation inédite et cela avec d'autant plus de bienveillance qu'il savait que nous ne partageons pas son opinion.

Nous profitons de cette occasion pour témoigner notre reconnaissance à nos Maîtres dans les hôpitaux : à M. Albert Robin d'abord, qui nous accueillit dans son service à l'hospice des Menages ; à M. le docteur Mauriac dont nous avons été externe à l'hôpital du Midi ; à MM. Brault, Tenneson, Tuffier, Théophile Anger, dans les services desquels nous avons passé le reste de notre temps dans les hôpitaux ; qu'ils veuillent bien agréer nos sentiments de reconnaissance.

MM. les docteurs Chippault et Halmagrand, d'Orléans, nous ont maintes fois témoigné leur amitié, nous n'oublierons pas de quoi nous leur sommes redevable.

Qu'il nous soit permis, en terminant, d'évoquer la mémoire de notre premier maître dans les hôpitaux, le très regretté Dujardin-Beaumetz.

Que l'éminent professeur, M. Straus, veuille bien accepter l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il veut bien nous faire en présidant l'examen de cette thèse.

En terminant, je ne peux pas passer sous silence le

précieux concours de notre collègue et ami, M. le docteur Londe, qui a bien voulu nous seconder pour la rédaction de notre travail ; nous ne pouvons pas oublier non plus l'excellent interne en pharmacie dans le service de M. Hirtz, M. Brousseau, qui a bien voulu se charger des analyses d'urines.

Qu'ils veuillent bien croire à notre cordiale affection.





DIVISIONS

Notre but était d'étudier le mode d'action de la théobromine; il nous a paru indispensable de retracer préalablement en quelques mots l'histoire de ce médicament.

Nous nous sommes borné à l'indispensable.

Il nous était aussi nécessaire, avant d'interpréter la diurèse produite par la théobromine, d'étudier le mécanisme de la diurèse en général, puis nous avons classé les différentes opinions émises par les auteurs qui nous ont précédé dans le sujet qui nous occupe.

Enfin nous exposons les résultats de nos observations personnelles et nous rapportons les observations de MM. Hirtz et Huchard.

On verra nos conclusions. Voici d'ailleurs nos divisions :

- I. — *Historique.*
- II. — *Histoire naturelle; Chimie et Pharmacologie.*
- III. — *Physiologie :*
 - A. *Expérimentation.*
 - B. *Action diurétique de la théobromine.*
 - C. *Elimination.*
- IV. — *Mécanisme de la diurèse.*
- V. — *Mode d'action de la théobromine.*
- VI. — *Tableaux et leur analyse.*
- VII. — *Observations.*
- VIII. — *Conclusions.*





Historique.



La *Théobromine* qui a la formule $C^7 H^8 Az^4 O^2$, d'après les recherches de Strecker et Fischer est un homologue inférieur de la caféine. Elle a été tirée du cacao (*Théobroma cacao*) par Voskressensky en 1842, qui lui a donné son nom qui veut dire : « aliment des dieux » de deux mots grecs : « $\theta\acute{\epsilon}\omicron\varsigma$ -βρώμα ».

Cet alcaloïde a été introduit en thérapeutique en raison des propriétés nutritives qu'on lui supposait par suite de son origine.

En 1843 elle était employée pour la première fois en thérapeutique par Boutigny qui lui attribuait une action tonique. Plus tard on regarda la théobromine

comme un aliment d'épargne et Gubler écrit même ce qui suit :

« La théobromine est une des substances dont la puissance dynamophore est incomparablement supérieure à sa masse et qui maintient la force sans séparer les tissus. »

Ce n'est qu'en 1857 qu'on commence à étudier la théobromine sérieusement en faisant des expériences physiologiques.

Le premier auteur qui a étudié l'action *physiologique* de la théobromine est Albers, de Bonn ; en se basant sur l'analogie qui existe entre cet alcaloïde et la caféine, il l'expérimenta sur les grenouilles mais n'arriva à aucun résultat.

Deux ans plus tard, en 1859, Mitscherlich recommence les expériences d'Albers sur les animaux : grenouille, tanche, pigeon et lapin, et trouve que la caféine et la théobromine ont les mêmes actions, excepté la dose mortelle qui est différente.

Après Mitscherlich, Schmidt, Dragendorf et Trojanovsky étudient les réactions chimiques de la théobromine.

Enfin, en 1888, Schroeder trouve l'action *diurétique* de cette substance en croyant qu'elle n'agit que sur l'épithélium rénal sans agir sur le système nerveux, ce qui la distinguerait de la caféine qui a cette double action.

Schroeder n'a fait des expériences que sur les animaux.

C'est Gram, de Copenhague, qui expérimente le pre-

mier l'action diurétique de la théobromine sur les hommes et essaye même avec le sphigmomanomètre de Basch son action sur la tension artérielle, mais sans résultat.

En 1890, M^{me} Konindjy-Pomeranetz soutient sa thèse sur la valeur diurétique de la théobromine, mais n'emploie que la diurétine pour ses expériences; la diurétine est un mélange de la théobromine et de salicylate de soude.

La même année, M. le professeur Germain Sée, dans un article paru dans la *Médecine moderne*, dit que ce mélange (théobromine 18 o/o + salicylate de soude 16 o/o) à cause de solution dans la soude caustique 4 o/o (Marette) doit être bannie de la thérapeutique; parce que d'après les expériences de M. Gley, la dose de la soude caustique qui est dans la diurétine est suffisante pour tuer les chiens; et c'est par là que s'explique l'action nuisible du médicament sur les fonctions digestives et circulatoires chez l'homme.

Geissler, en Allemagne, a trouvé chez les malades, après huit jours d'emploi de ce médicament, des accidents caractérisés par la tachycardie, l'arythmie et même la cyanose.

Or, ces effets nuisibles ne s'observent pas avec la théobromine pure. C'est donc à elle seule que l'on doit avoir recours et non à des produits commerciaux, nullement scientifiques.

La même année (en 1880). Geissler, en Allemagne et Zazzaro, à Milan, ont prouvé que la théobromine agit sur la diurèse en augmentant la tension artérielle

et qu'elle est en même temps un cardiaque et un diurétique.

En 1891, Drozdowsky, dans *Bolnitschnaja gazeta de Botkine*, de Saint-Petersbourg, publie des heureux résultats obtenus dans le traitement des maladies de cœur et du rein par la théobromine.

En 1892, Cohnstein, dans sa thèse soutenue à Berlin, prouve que cet alcaloïde n'agit que sur le rein sans influencer la tension artérielle.

En 1896, au mois de janvier, vient la discussion sur l'action diurétique de la théobromine de M. Huchard. M. Bardet et M. Ferrand, à la Société de thérapeutique. M. Huchard soutient que l'action de ce médicament est seulement locale, qu'il agit sur l'épithélium rénal.

M. Bardet dit que, d'après ses expériences sur les animaux, son action se produit en augmentant la tension artérielle.

M. Ferrand pense que la tension artérielle baisse au moment où la diurèse se produit ; l'action cardiovasculaire de ce médicament lui paraît difficile à démontrer.



Histoire naturelle ; chimie et pharmacologie.

Histoire naturelle. — Cacaoier ou cacaoyer est le nom vulgaire du *Théobroma cacao zinné* (cacao satina zama), arbre de la famille des malvacées, tribu de buettneriées, originaire du Pérou, du Mexique et des Antilles et répandu aujourd'hui dans toutes les régions tropicales où il est cultivé à cause de ses graines qui fournissent le cacao.

Les Espagnols ont connu le cacaoyer en 1520, quand ils envahirent le Mexique ; ils trouvèrent cet arbre bien cultivé et fournissant aux indigènes leur boisson nationale.

La meilleure espèce était donnée en privilège aux soldats de Montézuma. Le cacao figure même à présent comme une partie indispensable de l'alimentation

des soldats de la race espagnole. Ce produit a un grand avantage sur le café et le thé, à savoir qu'il contient beaucoup plus de parties nutritives, qu'il n'excite pas le système nerveux central et n'amène pas un état de faiblesse et d'insomnie.

Ce ne fut guère qu'au XVIII^e siècle que sa culture fut introduite dans les colonies françaises, notamment à la Martinique et à l'île Bourbon.

Le cacao, fruit du cacaoyer, appelé également cabosse, est jaune, ovale, aminci au sommet en pointe obtuse, indéhiscant et uniloculaire; il contient 15 à 40 semences amygdaliformes, entourées d'une pulpe jaunâtre, mucilagineuse et acidulée; les graines ovoïdes, comprimées, lisses et brunâtres à l'extérieur ont un embryon de même couleur, odorant et un peu amer; cet embryon, qui est la fève de cacao sert à la fabrication du chocolat; à l'extraction d'une matière grasse, le beurre de cacao et aussi du médicament qui nous intéresse : la théobromine.

On connaît deux sortes de cacao :

1^o Cacao terré. A l'époque des récoltes on le met en tonneaux de bois et on l'enterre pour qu'il fermente et que l'arille se sépare, puis on le fait sécher au soleil. Ainsi préparé, le cacao a une odeur et une saveur agréables et ne rancit jamais, quoiqu'il contienne une grande quantité d'une huile grasse, concrète, connue sous le nom d'huile ou de beurre de cacao.

2^o Cacao non terré. Plus petit, comprimé, est couvert d'une enveloppe papyracée rouge, sous laquelle

se trouve une amande plus brune, plus huileuse et plus sapide que celle de l'autre espèce.

Le premier qui est plus estimé nous est rapporté du Pérou et de la Nouvelle Espagne (cacao caraque ou de Caracas); le second nous arrive de quelques-unes des Antilles, de Saint-Domingue, de la Martinique, etc. (cacao des îles),

L'analyse du cacao faite par Mitscherlich, a donné les résultats suivants :

Beurre de cacao.....	42 à 49 p. 100
Fécule.....	14 à 18
Glucose.....	0,34 à 5
Matière albuminoïde...	13 à 18
<i>Théobromine</i>	1,2 à 1,5
Eau.....	5,6 à 6,3

En faisant torréfier le cacao de deux espèces mélangées et en ajoutant du sucre on fait du chocolat.

L'analyse du chocolat par Boussingault a donné pour les chocolats français :

DÉSIGNATION	Meunier Lombard	Meunier	Compagnie coloniale	Chocolat espagnol
Sucre de canne.....	59.07	57.47	56.34	41.40
Amidon, glycose.....	1.83	1.83	0.97	1.48
Beurre de cacao.....	21.40	22.26	23.80	29.24
<i>Théobromine</i>	1.26	1.33	1.43	1.93
Asparagine.....	Traces			
Albumine.....	4.57	4.75	4.99	6.25
Gomme.....	1.02	1.07	1.14	1.42
Acide tartrique.....	1.41	1.48	1.58	1.98
Tannin et matière colorante...	0.20	0.20	0.20	0.22
Cellulose soluble.....	4.53	4.70	5.04	6.21
Cendres.....	1.77	1.75	1.87	2.34
Eau.....	1.22	1.28	0.98	4.36
Matières indéterminées.....	1.70	1.92	1.66	3.27

Ainsi nous voyons d'après le tableau ci-dessus que les meilleurs chocolats, au point de vue de la théobromine, sont le chocolat espagnol (1,93) et de la Compagnie coloniale (1,43).

Chimie et pharmacologie. — Voskressensky a retiré des fèves de cacao concassées, épuisées par l'eau; la liqueur précipitée par l'acétate de plomb, par l'hydrogène sulfuré, donne un résidu qu'on épuise par l'alcool. Celui-ci la laisse déposer sous forme d'une poudre cristalline blanche, amère, peu soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, plus soluble dans l'ammoniaque.

Voilà d'ailleurs le tableau de sa solubilité, d'après Mitscherlich :

DEGRÉS	Eau	Chloroforme	Alcool	Ether
A 0°.....	1/1600		1/1460	1/17000
A 20°.....	1/660			
A 100°.....	1/55	1/105	1/47	1/600

Elle se sublime et se précipite à 295° et fond à 310°. Avec les acides concentrés et quelques bases, la théobromine donne des combinaisons chimiques dont quelques-unes, comme les sels de soude, sont très solubles, les autres, comme les sels d'argent, sont très difficilement solubles. La théobromine donne toutes les réactions des alcaloïdes.

M. Brissemoret, assistant du laboratoire de chimie biologique à l'hôpital Necker, a, sur le conseil de M. Huchard, fait une étude sur les propriétés physiques de la théobromine et sur les essais qui ont été tentés pour obtenir des sels doubles, solubles, à l'instar de ceux que Tanret a décrits pour la caféine, et voilà ce qu'il dit :

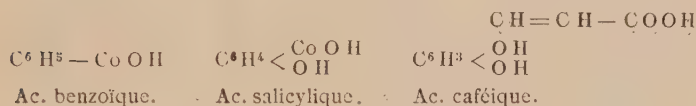
La théobromine se dissout dans les lessives alcalines, propriété qui la différencie de la caféine et qui a servi de base à la préparation des diurétiques.

Elle est soluble également dans les solutions de silicates alcalins; ceux-ci, au contact de l'eau, se dissolvent en effet en partie et fournissent une quantité d'alcali nécessaire à la solubilisation de la théobromine.

L'insolubilité de la théobromine dans l'eau, les difficultés qu'on peut dès lors éprouver dans son administration ont conduit différents auteurs à rechercher si

la théobromine, que relie à la caféine, des liens si étroits de parenté, ne pourrait pas, comme cette dernière, donner des sels doubles solubles. Malheureusement, les raisons qui ont conduit M. Tanret à la préparation des salicylates et des benzoates de soude et de caféine n'existent pas pour la théobromine.

La caféine, en effet, se trouve dans le café à l'état de cafétannate de potasse et de caféine et l'analogie de l'acide caféique provenant du dédoublement de l'acide cafétannique avec les acides benzoïque et salicylique est très grande, comme le montrent les formules ci-contre :



Il était donc naturel de penser que les sels des deux premiers de ces acides se conduiraient, à l'égard de la caféine, comme les sels de l'acide caféique; c'est ce que l'expérience a démontré.

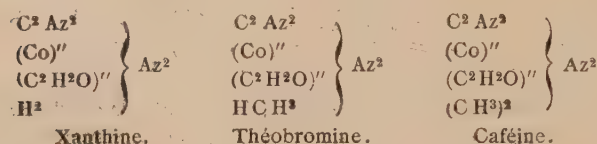
Or il n'existe pas dans le cacao pour la théobromine de combinaisons analogues au chlorogénate de Payen (cafétonnate de potasse et de caféine).

D'autre part, le salicylate de soude employé par M. Marette (*J. Ph. et Chim.* 5^e s., t. XXII, 159), augmente très faiblement la solubilité de la théobromine dans l'eau, le benzoate de soude, le cinnamate de soude, les hippurates sont sensiblement sans action sur elle.

M. Brissemoret a recherché, en se basant sur la composition des fèves de cacao, si la théobromine ne s'y trouverait pas en combinaison avec du malate acide de potasse ou de soude, mais sans résultat.

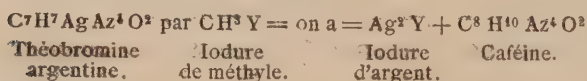
Synthèse de la théobromine. — La synthèse de xanthine étant faite par l'action de la chaleur sur un mélange d'acide cyanhydrique, de l'eau et de l'acide acétique, il en résulte que l'on peut faire une synthèse totale de la théobromine; il suffit de transformer la xanthine en xanthine diplombique et de chauffer à 100° avec de l'éther méthylodhydrique (Dupuy).

C'est Strecker qui a montré le premier l'analogie qui existe entre la xanthine, la théobromine et la caféine.



La caféine, pour lui, n'est qu'une méthylthéobromine.

D'après Schmidt en traitant :





Physiologie



Expérimentation.— D'après Mitscherlich, la théobromine expérimentée sur les animaux a donné les conclusions suivantes :

1° La théobromine est un poison ; elle tue :

Un chien (de 6 kilo) à 6 gr. ; un lapin à 1 gr. ; un pigeon à 1/2 gr. ; une grenouille à 1/16 gr.

2° Le temps dans lequel la théobromine tue, dépend de la dose et de la bonne ou mauvaise absorption.

3° Les symptômes de l'empoisonnement sont divers ; d'après l'absorption : si la dose est forte et bien absorbée, on a des convulsions ; avec l'absorption lente on a : un affaiblissement musculaire, courbature, somnolence, dyspnée, ralentissement cardiaque.

4° A l'autopsie on trouve les muscles et le cœur longtemps après la mort contracturés, les vaisseaux

dilatés. Les poumons et tout le tube digestif sont couverts d'ecchymoses.

5° La théobromine, prise en solution suffisante ou en injection sous-cutanée peut être facilement retrouvée dans les urines.

6° La caféine et la théobromine donnent les mêmes symptômes, mais se distinguent par la dose mortelle seulement.

Action diurétique de la théobromine. — Tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'action diurétique de la théobromine.

La théobromine, au-dessous de 1 gr. 50, ne produit pas ou produit peu son action diurétique. A partir de 1 gr. 50 à 2 grammes, cette propriété se manifeste ; si cependant la dose de 2 grammes n'agit pas on peut la porter à 3.4 ou 5 grammes.

M. Huchard la prescrit ordinairement pendant six jours de la façon suivante : 3 grammes en 6 cachets de 0 gr. 50, le premier jour ; 4 grammes en 8 cachets, le deuxième jour ; 5 grammes en 10 cachets, le troisième jour, continuer cette même dose pendant les trois ou quatre jours suivants. Nous, dans nos expériences personnelles, nous nous sommes bien trouvé de la dose de 2 à 3 grammes ; et ayant obtenu une diurèse suffisante, nous n'avons pas eu besoin d'augmenter les doses. Mais on est forcé quelquefois d'en prolonger l'emploi pendant quelque temps et l'on peut le faire d'autant mieux que la théobromine n'a pas d'effets accumulatifs qu'elle est à peine toxique,

parce que pour tuer un chien de près de 6 kilogrammes, il a fallu employer 6 grammes de cette substance. La diurèse théobromique se produit dès le premier jour de son administration, elle peut atteindre dès le second ou troisième jour le chiffre de 4 ou 5 litres par jour et persiste 24 ou 48 heures encore après la cessation de son administration. A ce point de vue, elle tient le milieu entre la diurèse digitalique qui, plus lente à se produire, est aussi plus lente à disparaître et entre la diurèse caféique moins abondante, moins sûre, moins persistante.

M. Huchard a eu l'idée d'associer la théobromine à la digitaline, ou encore à la caféine, à la lactose, et il a remarqué que cette association de deux diurétiques n'augmente pas sensiblement la quantité des urines.

D'après M. Schröder : 1° la théobromine n'exerce pas une excitation sur le système nerveux central et agit comme un très bon diurétique, sans qu'on soit obligé d'ajouter un narcotique ;

2° Elle ne produit aucun empoisonnement, même quand on la prend à des doses diurétiques maximum ;

3° Les effets diurétiques produits par la théobromine sont plus considérables que ceux produits par la caféine ;

4° La diurèse se prolonge plus longtemps avec la théobromine qu'avec la caféine.

M. Schröder fait encore cette remarque qu'avec la caféine la diurèse ne dure que six heures, tandis

qu'avec la théobromine elle dure vingt heures, parce que la résorption se produit lentement grâce à l'extrême difficulté de sa solubilité.

Élimination de la théobromine. — D'après M. Villejean, on a retrouvé la théobromine inaltérée dans les urines, ce qui s'accorde bien avec ce que nous savons sur l'élimination de leucomaines xanthiques ; mais d'après les récentes recherches (exp. sur les chiens) de S. Rondzinski et R. Gottlieb, la théobromine serait transformée en méthylxanthine par l'organisme ; elle a pu être retrouvée dans l'urine des animaux que sous cette forme.

M. Brissemoret ayant fait des recherches chimiques sur les malades soumis au traitement par la théobromine, n'a pas obtenu toujours des résultats confirmant ceux des savants allemands. D'ailleurs, M. Armand Gautier dit dans son livre de chimie qu'une monométhylxanthine se trouve à l'état normal dans les urines du chien. Ainsi les conclusions de Rondzinski et de Gottlieb sur la déméthylisation de la théobromine dans l'organisme ne sont pas sûres.

Note. — Bennet ayant expérimenté la théobromine et ses homologues sur plus de 100 grenouilles, lapins et chats, donne les conclusions suivantes :

1° Caféine, théine, guaranine, cocaïne, théobromine sont des poisons très violents qui présentent une série de symptômes

graves du côté des nerfs, respiration, circulation et vaisseaux ;
à forte dose elles produisent la mort ;

2° Les substances sus-nommées présentent la même action physiologique ;

3° A petite dose elles produisent une excitation du cerveau (sans coma) et une anesthésie partielle ;

4° A haute dose elles produisent en outre de l'anesthésie totale, des contractures tétaniques et la mort ;

5° Elles paralysent les cordons postérieurs de la moelle épinière et des nerfs périphériques sensitifs, mais n'ont pas d'action sur les cordons antérieurs, ni sur les nerfs périphériques moteurs ;

6° Elles produisent des contractions cloniques, quelquefois tétaniques de la moelle ;

7° Les muscles ne sont pas paralysés ;

8° La respiration est accélérée au début, ensuite ralentie et enfin paralysée ;

9° L'énergie et fréquence de contractions cardiaques sont augmentées au début, après diminuées ;

10° Nerfs vaso-moteurs excités au début sont ensuite paralysés ;

11° La température s'abaisse au début, mais remonte aussitôt ;

12° Elles produisent un rétrécissement de la pupille ;

13° Augmentation de la sécrétion dans le tube digestif.





IV

Mécanisme de la diurèse en général.



Les diurétiques sont les médicaments qui sont destinés à augmenter la sécrétion urinaire dans un but thérapeutique. Ces médicaments n'exercent pas exclusivement leur action sur les reins. Ainsi l'impression du froid, l'injection d'une quantité d'eau, surtout l'absorption de certaines substances dites diurétiques, enfin une émotion vive peuvent provoquer l'exagération de la sécrétion urinaire. Lorsqu'on analyse avec quelque soin ce qui se passe dans ces cas on voit aisément que cette polyurie physiologique dépend, ou bien d'une augmentation de la masse du sang ou bien d'une excitation du système nerveux qui préside à la sécrétion urinaire, ou encore d'un trouble vaso-moteur qui dilate les vaisseaux des glomérules du rein.

L'expérience de Claude Bernard qui déterminait la polyurie par la piqûre du plancher du 4^e ventricule, démontre l'influence exercée par le système nerveux sur ce symptôme. Nous adopterons pour l'étude des diurétiques la division de M. Barailler qui est la suivante :

I. Diurétiques agissant sur la sécrétion rénale.

II. Diurétiques augmentant la masse du sang ou le fluidifiant.

III. Diurétiques déterminant des changements dans les actes de la circulation.

M. Huchard distingue encore des diurétiques qui agissent en augmentant la quantité d'urée dans l'urine, c'est-à-dire agissant sur le foie, il les appelle : « diurétiques hépatiques ».

1^{re} CLASSE. — *Diurétiques agissant sur la sécrétion rénale.*

Cette classe comprend, dit M. Barailler, tous les médicaments qui, s'éliminant par la voie rénale, accroissent à des degrés variés la sécrétion urinaire; on les nommait anciennement diurétiques directs ou spéciaux; et ils comprenaient des sels neutres ou alcalins à base de potasse ou de soude; des végétaux irritants, tels que la scille, le raifort, etc.; des végétaux mucilagineux ou aromatiques, tels que l'asperge, la pariétaire, le genet, etc. : parmi ces médicaments,

l'azotate, l'acétate de potasse, le bromure de potassium, le petit lait, etc., augmentent la quantité des urines; l'azotate de potasse et le bromure de potassium étant très activement éliminés par les reins excitent les reins et favorisent la sécrétion qui augmente d'une manière très notable. Les végétaux irritants diurétiques le sont seulement quand ils sont pris à haute dose, parce que, à dose ordinaire, ils sont purgatifs. Nous citerons la scille, le gomme-gutte, la magnésie, le sulfate de soude et la cainça. Nous devons dire ici deux mots de l'alcool dont l'action sur les reins est reconnue par tous les auteurs, mais diversement expliquée.

Pour les uns, les boissons alcooliques agissent primitivement sur les nerfs vaso-moteurs, et consécutivement par une augmentation de la tension artérielle; pour les autres, l'alcool en s'éliminant par les reins produit la diurèse en les irritant. Les térébenthinés appartiennent aussi à cette classe.

II^e CLASSE. — *Diurétiques augmentant la masse du sang ou le fluidifiant.*

Les divers agents thérapeutiques qui augmentent la masse du sang et surtout la proportion d'eau qu'il contient, sont aussi des diurétiques; tous doivent leurs propriétés à l'eau ingérée comme boisson en quantité plus ou moins considérable; ce liquide déterminera la diurèse s'il est pris à température modérée, tandis que

si la température est plus élevée il deviendra sudorifique; les diverses substances que l'eau tient en dissolution peuvent augmenter son pouvoir diurétique, et, en général, la plupart des médicaments de ce genre trouvent dans le plus grand nombre de cas un adjuvant très utile dans l'eau qui leur sert de véhicule. L'eau en augmentant la masse du sang en circulation, favorise la pression artérielle.

Les expériences de Poisseuille expliquent parfaitement l'action diurétique qui se manifeste alors : la masse du sang étant plus considérable s'il passe, dans un temps donné, une plus grande quantité de sang dans les reins, ceux-ci sépareront plus d'urine. L'eau, l'acétate d'ammoniaque, les azotates de potasse et d'ammoniaque, les iodures et les bromures de potassium appartiennent à cette classe.

III CLASSE. — *Diurétiques déterminant des changements dans les actes mécaniques de la circulation.*

Les agents qui augmentent la quantité des urines par suite d'une modification des actes mécaniques de la circulation sont très nombreux; et même il existe actuellement une grande tendance à expliquer la diurèse dans tous les cas par les changements qui ont lieu dans la contractilité des vaisseaux, dans les modifications de leur calibre.

Le froid modéré abaisse le pouls, supprime la sueur et par suite augmente la sécrétion urinaire; son action

s'exerce par l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs sur les vaisseaux externes ; ceux-ci se contractent, admettent moins de sang, par suite la circulation intérieure est activée, c'est de cette manière qu'agissent les émotions morales qui émanent des urines abondantes, de sorte que nous pouvons considérer comme diurétiques un certain nombre d'agents de provenances diverses qui possèdent la propriété commune d'exciter les nerfs vaso-moteurs, font contracter les vaisseaux et sont par suite sédatifs du cœur. Les expériences de Ludwig et de Claude Bernard ont démontré qu'on augmente la diurèse chez un animal quand on augmente la pression artérielle ; qu'à jeun, la pression du sang étant moindre, il en est de même de la formation urinaire ; si on injecte du sang dans les veines d'un animal, si on lie les artères principales des membres, la pression artérielle est augmentée ainsi que la quantité des urines, mais, si on pratique une saignée, la pression est diminuée ainsi que l'urine.

La digitale détermine : un allongement de la diastole d'où la pénétration d'une plus grande quantité de sang dans les cavités ventriculaires ; le renforcement de la systole et le resserrement des petits vaisseaux d'où une augmentation de propulsion et de vitesse dans les vaisseaux sanguins.

M. Potain dit qu'en physique on démontre que l'accélération d'un liquide quelconque dans un tube plus ou moins poreux, augmente l'endosmose, tandis que son ralentissement favorise plutôt l'exosmose, comme on le voit pour les œdèmes. Il en résulte que la digitale

n'est un diurétique qu'à la condition de produire d'abord la résorption des hydropisies ou œdèmes cardiaques, et c'est au moment même où survient l'augmentation de la diurèse que la tension s'abaisse.

M. Huchard dit que la digitale ne résorbe pas les épanchements parce qu'elle est diurétique ; mais elle devient diurétique parce qu'elle résout des épanchements en les faisant rentrer dans la circulation générale et en les éliminant par le filtre renal.

IV^e CLASSE. *Diurétiques hépatiques de M. Huchard.*

Agissant sur le foie en augmentant la quantité d'urée produite par le foie. On sait que l'urée est le diurétique physiologique par excellence.

Parmi les diurétiques de cette classe, on peut placer le calomel, dont l'action se bornerait au foie, en augmentant la production et l'élimination de l'urée.





V

Mode d'action de la théobromine.



D'après les recherches de MM. Schroëder, Gram et Cohnstein, l'action de la théobromine serait directe et agirait comme les diurétiques dits épithéliaux de la première classe de la division de Barailler que nous avons adoptée.

M. Bardet n'accepte pas cette opinion sur l'action de la théobromine et dit ne pas comprendre comment un diurétique peut agir directement sur l'épithélium du rein. L'épithélium est une couche de revêtement dont le rôle est toujours passif et il ne croit pas qu'un médicament peut arriver à rendre un épithélium plus ou moins perméable. Il croit que cette action est secondaire et que les diurétiques, capables d'agir sur l'épithélium, exercent une action altérante dangereuse. D'autre part, il ne croit pas qu'un médicament soit

capable d'agir sur l'ascite, en empêchant l'extravasation du liquide contenu dans les vaisseaux, sans qu'il possède en même temps la propriété d'augmenter la tension artérielle et de diminuer ainsi la tendance à la stase capillaire. Or, la théobromine, d'après lui, agit fortement dans ce sens et c'est ce qui lui a valu son admission à un rang honorable dans la thérapeutique des maladies cardio-vasculaires. Il croit que la véritable cause de l'action diurétique marquée de ce médicament se trouve, pour une bonne part, dans son activité vaso-motrice.

D'ailleurs, en 1890, à Cochin, quand M^{me} Pomernetz écrivait sa thèse sur la théobromine, il a pris la tension artérielle d'animaux, soit avec la caféine, soit avec la théobromine et il a eu l'occasion de constater que toutes deux amenaient une notable élévation de la pression artérielle. Il a constaté une augmentation de tension vasculaire beaucoup moindre avec la théobromine, ce qui est logique, puisqu'elle est cinq ou six fois moins active que la caféine.

M. Huchard dit n'avoir jamais constaté l'action cardiaque manifeste, et en tout cas, la théobromine a plutôt une tendance à abaisser la tension artérielle. Du reste, il ajoute, que c'est une erreur de croire que l'élévation de la tension vasculaire par vaso-constriction généralisée doive toujours produire l'augmentation de la diurèse.

Si la clinique et l'expérimentation démontrent que la théobromine possède une action des plus douteuses sur le cœur et le système vasculaire, nous sommes

bien obligés de croire qu'elle appartient à la classe des diurétiques dits épithéliaux.

D'autre part, M. Huchard dit : « La théobromine agit directement sur les reins sans augmenter notablement la pression artérielle et sans agir directement sur le cœur. Cependant, dans plusieurs observations, il nous a semblé que l'impulsion cardiaque devenait plus forte et que les pulsations radiales étaient un peu moins fréquentes. »

Lazzaro ayant expérimenté à Milan, en 1890, la théobromine sur les animaux à sang froid et chaud est arrivé aux résultats suivants :

« Que la théobromine agit comme la digitale, elle produit une augmentation de la systole ventriculaire et la prolongation de battements cardiaques chez les animaux à sang froid; diminution de la fréquence du pouls et l'augmentation de la tension artérielle chez ceux à sang chaud. »

Geissler, la même année, a expérimenté ce médicament sur les hommes et donne les conclusions suivantes :

1° La tension vasculaire monte sous l'influence de la théobromine, reste pendant et tombe après ;

2° Les résultats cliniques par la théobromine ne se distinguent en rien de ceux de la digitale ;

3° La théobromine est cliniquement non seulement un diurétique mais encore un remède cardiaque.

Voilà d'ailleurs deux tableaux de Geissler pour expliquer ses conclusions :

I. TABLEAU DE GEISSLER. *Homme bien portant.*

TEMPS	TENSION VASCULAIRE	POULS	URINE
Avant	145	80	1400
	140	80	1450
	130	76	1460
	135	80	1330
Pendant	150	76	1930
	150	76	1300
	155	76	1500
	150	78	1750
Après	145	76	1230
	140	68	1350
	130	88	1430
	130	80	1000

II. TABLEAU DE GEISSLER. *Néphrite chronique.*

TEMPS	TENSION VASCULAIRE	POULS	URINE
Avant	155	92	600
	155	92	630
	145	92	600
	145	88	500
Pendant	175	84	750
	180	88	950
	205	84	1670
	205	92	1970
Après	205	92	1850
	205	96	1100
	180	84	950
	180	84	800

VI

Expériences personnelles. Tableaux et leurs analyses.

1. *Athetose double.* SERVICE DE M. HIRTZ, Salle Lelong, n° 23.

TEMPS	THÉOBROMINE	POULS	Tension vasculaire	URÉE	URINE
Avant	0	72	17	16 gr. 85 par litre	1 litre
Pendant	2 gr.	68	18		1500
	2 gr.	68	19	20 gr. 400 par litre	1800
	2 gr.	60	19		1800
	2 gr.	60	19		2 litres
Après	0	60	19		1800
	0	60	19		1600
	0	70	18		1 litre
	0	70	17		1 litre

II. *Tabès.* SERVICE DE M. HIRTZ, Salle Lelong, n° 24.

TEMPS	THÉOBROMINE	POULS	Tension vasculaire	URÉE	URINE
Avant	0	80	18	15 gr. 200 par litre	1 litre
Pendant	2 gr.	78	19	23 gr. 100 par litre	1200
	2 gr.	78	19		1200
	2 gr.	72	20		1500
	2 gr.	72	20		1500
Après	0	72	20		1500
	0	78	19		1000
	0	78	18		1000
	0	78	18		1000

III. *Affection utérine.* SERVICE DE M. HIRTZ,
Salle Bouillaud, n° 5.

TEMPS	THÉOBROMINE	POULS	Tension vasculaire	URÉE	URINE
Avant	0	76	17	10 gr. 300 par litre	1100
Pendant	2 gr.	68	18	14 gr. 100 par litre	1300
	2 gr.	64	18		1500
	2 gr.	64	18		2000
	2 gr.	64	18		2000
	2 gr.	60	19		2000
Après	0	60	19		1400
	0	60	19		1200
	0	64	18		1000
	0	70	17		800

IV. *Pleurésie droite. Bronchite chronique.* SERVICE
DE M. HIRTZ, Salle Lelong, n° 5.

TEMPS	THÉOBROMINE	POULS	Tension vasculaire	URÉE	URINE
Avant	0	120	17	10 gr. 05 par litre	1 litre
Pendant	2	120	17		2000
	2	120	17		2000
	3	100	18	12 gr. 500 par litre	2250
	3	92	18		2500
	3	92	18		2300
	3	78	18		2000
	3	80	18		1800
	3	90	18		1600
Après	0	90	17		1500
	0	95	17		1300
	0	90	17		1000
	0	90	17		1000

V. *Pleurésie. Oligurie.* SERVICE DE M. HIRTZ,
Salle Bouillaud, n° 4.

TEMPS	THÉOBROMINE	POULS	Tension vasculaire	URÉE	URINE
Avant	0	106	25	16 gr. 200 par litre	500 gr.
Pendant	2 gr.	80	27		1000
	2 gr.	80	27		1000
	2 gr.	80	27	19 gr. 200 par litre	1000
	3 gr.	76	28		1500
	3 gr.	74	28		1500
	3 gr.	74	28		1500
	3 gr.	70	28		1800
Après	0	74	28		1500
	0	80	27		1200
	0	80	25		1000

VI. *Néphrite chronique, Albuminurie (1/2 gr.).*

SERVICE DE M. HIRTZ, Salle Bouillaud, n° 9.

TEMPS	THÉOBROMINE	POULS	Tension vasculaire	URÉE	URINE	ALBUMINE
Avant	0	96	19	6 gr. 400 p. lit.	1000	1/2 gr.
Pendant	2 gr.	90	20	10 gr. 200 p. lit.	2000	1/2 gr.
	2 gr.	84	20		2075	
	2 gr.	84	20		2200	
	2 gr.	84	20		2500	
	2 gr.	80	21		3000	
	2 gr.	80	21		3000	
Après	0	80	21		2500	1/2 gr.
	0	86	20		2200	
	0	80	20		1500	

VII. *Néphrite chronique. Hématurie. Enceinte de*

6 mois. Albuminurie. SERVICE DE M. GALLIARD,

Salle Claude-Bernard, n° 14.

TEMPS	THÉOBROMINE	POULS	Tension vasculaire	URINE	ALBUMINE
Avant	0	80	25	300	0 gr. 50 cent.
Pendant	2 gr.	80	27	1200	0 gr. 40 cent.
	2 gr.	78	27	1200	
	2 gr.	78	27	1500	
	2 gr.	78	27	1200	
	2 gr.	76	27	1200	
	2 gr.	76	27	1200	
	2 gr.	80	27	1000	
Après	0	80	27	1000	0 gr. 40 cent.
	0	80	26	1000	
	0	80	25	900	

1^{re} Expérience. — Nous avons constaté dans notre 1^{re} expérience l'augmentation de tension artérielle, diminution de fréquence du pouls, l'augmentation de quantité d'urine et l'augmentation d'urée. La tension a augmenté de 2^o environ parce qu'elle a passé de 17 à 19 au sphygmo-manomètre de M. Potain. Le pouls s'est abaissé de 72 à 60. La quantité d'urine a doublé parce qu'elle a passé de 1 litre à 2 litres ; et l'urée a notablement augmenté. Nous remarquons qu'après la cessation d'administration du médicament la tension, le pouls, la quantité d'urine sont revenus au taux primitif. Nous pouvons donc conclure que les modifications observées étaient bien dues à la théobromine. Nous insistons sur ce fait que la tension artérielle et la polyurie ont augmenté parallèlement.

2^e Expérience. — Nous constatons également l'élévation parallèle de tension et de sécrétion urinaire, la diminution de pulsations et l'augmentation de la quantité d'urée.

3^e Expérience. — De même dans la 3^e expérience. Ici nous remarquons qu'après l'expérience la quantité d'urine qui était avant l'administration du médicament à 1 litre 100 grammes est tombée après sa cessation au-dessous de ce chiffre à 800 grammes. Dans ces trois expériences physiologiques la tension s'est élevée chaque fois de 2^o au sphygmo-manomètre de M. Potain pour la même dose de médicament, à savoir : deux grammes. L'augmentation de la quantité d'urine a varié de 1 litre à 500 grammes.

4^e *Expérience.* — Dans notre cas de pleurésie droite, pour une dose de 3 grammes l'augmentation de la tension n'a été que d'un degré, par contre la quantité d'urine a augmenté de 1 litre 1/2. Il est à remarquer que le malade était fébrile, et la quantité d'urine a baissé avant la cessation du médicament tout en restant au-dessus du taux primitif.

5^e *Expérience.* — Dans notre cas la tension qui était à 25 est montée à 28, la quantité d'urine a triplé avec une dose de 3 grammes. L'urée a toujours augmenté.

6^e *Expérience.* — Dans notre cas la tension a monté de 19 à 21 sur le sphygmo-manomètre de M. Potain ; le pouls est tombé de 96 à 80 ; la quantité d'urine qui était de 1 litre est montée à 2 litres 500 et même les deux derniers jours de l'administration du médicament à 3 litres. L'albumine qui était à 1/2 gr. d'après le réactif d'Esbach est resté tout le temps de la cure par la théobromine à 1/2 gramme, et après est tombé à 0 gr. 40.

7^e *Expérience.* — La tension monte de 25 à 27°. L'urine de 300 grammes monte à 1 litre 500 grammes. L'albumine qui, d'après le réactif d'Esbach, est de 0 gr. 50 reste pendant et après l'administration du médicament à cette dose. Après la cessation du médicament le premier jour la tension reste à 27, l'urine à 1 litre, comme le second jour, mais la tension tombe le

second jour à 26 et le troisième jour la tension revient au taux primitif à 25, mais l'urine se maintient à 900 grammes en 24 heures. La quantité d'albumine est tombée à 6 gr. 40 au lieu d'augmenter sous l'influence de la théobromine comme dans l'observation présentée par M. Huchard à la Société de thérapeutique.





VII

Observations.



OBSERVATION I (Personnelle, prise dans le service de M. Hirtz).

Coupat, 53 ans, entré le 6 mars 1896, salle Lelong, 23.

Diagnostic : Athétose double de la face et des quatre extrémités ; bronchite.

Antécédents héréditaires : Néant.

Antécédents personnels : Depuis l'âge de 7 ans notre malade a de l'athétose double de la face et des quatre extrémités pour laquelle il a été soigné à la Salpêtrière, en 1890. Observation publié dans la *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, en 1893.

Etat actuel : Il tousse depuis quinze jours, pas de point de côté, crache difficilement ; crachats épais, verdâtres, toux fréquente. Gros râles muqueux disséminés aux deux poumons. Rien au cœur. Pouls petit, filiforme.

Le 18 mars. — Tension artérielle 17, pouls 72, urée 16 gr. 85 par litre 1, urine litre.

Le 19 mars. — Il prend 2 grammes de la théobromine, la tension monte à 18, urine à 1.500 gr. et le pouls descend à 68. Céphalalgie en casque neurasthénique si bien décrite par M. Huchard dans son discours du 6 janvier 1896, à la Société de thérapeutique.

Le 20 mars. — Théobromine 2 gr., tension monte à 19, urine à 1800; examen de l'urée donne 20 gr. 400 par litre; pouls reste à 68.

Le 21 mars. — Tension se maintient à 19, le pouls tombe à 60, l'urine reste à 1800. Théobromine, 2 gr.

Le 22 mars. — Avec 2 gr. de théobromine, la tension 19, pouls 60, mais l'urine monte à 2 litres.

Nous cessons l'administration de la théobromine, la tension se maintient pendant deux jours à 19, le pouls à 60, mais l'urine diminue le premier jour à 1800, le second à 1600; pour le troisième jour la tension tombe à 18, le pouls à 70 remonte et la quantité d'urines revient au taux primitif, enfin le quatrième jour tout revient comme avant l'administration du médicament.

OBSERVATION II (Personnelle, prise dans le service de M. Hirtz.

Emery Gustave, 51 ans, entré le 5 avril 1895, salle Le-long, 24.

Diagnostic: Tabès. Début en juin 1894.

Le 18 mars 1896. — Tension artérielle 18, pouls 80, urée 15 gr. 200 par litre, urine 1 litre.

Le 19 mars. — Théobromine 2 gr., tension monte à 19, pouls retombe à 78, la quantité d'urine monte à 1200 gr.

Le 20 mars. — La même tension que la veille, la même quantité d'urine avec la même dose. Pouls toujours à 78.

Le 21 mars. — Théobromine 2 gr. Le pouls descend à 72, la tension remonte à 20, la quantité d'urine à 1400 et l'urée à 23 gr. 100 par litre.

Le 22 mars. — Les mêmes résultats que la veille excepté l'urine qui remonte à 1500 gr. ; la même dose. Pendant toute l'administration de la théobromine, pas de céphalalgie.

Le 23 mars. — Nous supprimons le médicament. La tension artérielle, le pouls et la quantité d'urine se maintiennent.

Le 24 mars. — La tension tombe à 19, l'urine au taux primitif, mais le pouls remonte à 78.

Les 25 et 26 mars. — Tout revient au taux primitif excepté le pouls qui se maintient à 78 pulsations à la minute, tandis qu'il était avant à 80.

OBSERVATION III (Prise dans le service de M. Hirtz).

Peisler Elisa, 47 ans. Entrée salle Bouillaud le 23 février 1896.

Diagnostic : Affection utérine. Rien au cœur ni aux poumons.

Expérience physiologique.

Le 18 mars. — Tension vasculaire 17, pouls 70, l'urée 10 gr. 300 par litre, urine 1100 gr.

Le 19 mars. — Théobromine 2 gr., le pouls tombe à 68, la tension monte à 18, l'urine à 1300 gr.

Le 20 mars. — La même dose, pouls tombe à 64, tension toujours à 18, l'urine monte à 1500.

Le 21 mars. — Même dose, pouls toujours à 64, tension la même ; l'urée monte à 14 gr. 100 par litre, l'urine à 2 litres.

Le 22 mars. — Même dose, tension monte à 19, urine reste à 2 litres, le pouls tombe à 60.

Le 23 mars. — Nous supprimons le médicament, la tension et le pouls se maintiennent, l'urine tombe à 1400 gr.

Le 24 mars. — La tension toujours 19, le pouls 60, l'urine tombe à 1200 gr.

Le 25 mars. — La tension tombe à 18 ; urine, 1 litre, moins que le taux primitif.

Le 26 mars. — La tension et le pouls reviennent au taux primitif, mais l'urine tombe à 800 gr., tandis qu'avant elle était à 1.100 gr.

OBSERVATION IV, prise dans le service de M. Hirtz.

Quentin, 47 ans, entré le 7 mars, salle Lelong, 5.

Diagnostic : Pleurésie droite, bronchite chronique, œdème des membres inférieurs, tachycardie, arythmie cardiaque, cachexie, albuminurie (traces).

Ce malade est entré avec une dyspnée très considérable. Insomnie, œdème des membres inférieurs. Arythmie, fausses intermittences à la base du cœur.

Du 10 au 15 mars. — Prend des pilules de digitale et de scamonée, mais sans résultat. Urine, 1 litre, tension artérielle, 17 ; pouls, 120 ; urée, 10 gr. 05 par litre.

Le 15 mars. — Il prend 2 gr. de théobromine, la tension et le pouls restent les mêmes, mais la quantité d'urine monte à 2 litres.

Le 16 mars. — Avec la même dose, même résultat.

Le 17 mars. — Théobromine, 3 gr. ; la tension monte à 18, le pouls retombe à 100, l'urée à 12 gr. 500 par litre, quelques bourdonnements dans les oreilles, l'urine monte à 2.250 gr.

Le 18 mars. — Théobromine, 3 gr.; le pouls tombe à 92, la tension reste à 18, l'urine remonte à 2.500 gr.

Le 19 mars. — Tension, 18; pouls, 92, mais l'urine tombe à 2.300 gr. Théobromine, 3 gr.

Le 20 mars. — Théobromine, 3 gr.; le pouls monte à 80; la tension reste, mais l'urine tombe à 2 litres.

Le 21 mars. — L'urine tombe à 1.600 gr.; la tension à 18, stationnaire; le pouls monte à 90.

Le 22 mars. — Ayant remarqué que l'action du médicament s'est épuisée, nous en cessons l'administration. Aussitôt la tension descend à 17, le pouls reste à 90, mais l'urine tombe à 1.500 gr. L'albuminurie n'a pas augmenté.

Le 23 mars. — Tension, 17; pouls, 95; urine, 1.300 gr.

Enfin, le 24 et le 25 mars. — La tension et l'urine reviennent au taux primitif, mais le malade n'a plus de tachycardie ni intermittence à la base du cœur et a moins de dyspnée. Ses œdèmes sont moins considérables.

**OBSERVATION V (personnelle) prise dans le service
de M. Hirtz.**

Douarec Marie, 19 ans, infirmière, salle Bouillaud, 4.

Antécédents héréditaires : Mère morte d'une maladie de cœur.

Diagnostic : Pleurésie, oligurie, rougeole toute petite, rhumatisme articulaire à l'âge de 6 ans, bronchite au mois de janvier dernier, pleurésie du milieu du mois de février dernier.

Le 25 mars. — Ponction, oligurie (500 gr. d'urine), tension artérielle, 25; pouls, 106; urée, 16 gr. 200 par litre.

Le 26 mars. — Théobromine, 2 gr.; la tension monte à 27, l'urine à 1 litre, le pouls tombe à 80.

Le 27 mars. — Théobromine, 2 gr.; tension, 27; pouls, 86; urine, 1 litre.

Le 28 mars. — La même dose, les mêmes résultats.

Le 29 mars. — Théobromine, 3 gr.; la tension monte à 28, l'urine à 1.500 gr., l'urée à 19 gr. 200 par litre, le pouls descend à 76.

Les 30 et 31 mars. — Théobromine, 3 gr.; les mêmes résultats, excepté le pouls qui est à 74.

Le 1^{er} avril. — Tension, 28; pouls, 74; urine, 1.500 gr. Même dose.

Le 2 avril. — Même dose. Tension, 28; pouls, 70; urine, 1.800 gr.

Le 3 avril. — Suppression du médicament. Tension, 28; pouls, 74; l'urine tombe à 1.500 gr.

Le 4 avril. — Le pouls monte à 80, la tension descend à 27 et l'urine à 1.200 gr.

Le 5 avril. — La tension revient à 25, taux primitif; l'urine à 1 litre, où elle se maintient les jours suivants. Amélioration de l'état général.

OBSERVATION VI (personnelle) prise dans le service
de M. Hirtz, salle Bouillaud, n° 9.

Diagnostic : Néphrite chronique.

Albuminurie, 1/2 gr. par litre.

Le 21 mars. — Tension artérielle 16, pouls 96, urine 1 litre, albumine 1/2 gr., urée 6 gr. 400 par litre.

Le 22 mars. — Théobromine 2 gr., la tension monte à 20, l'urine à 2 litres, le pouls descend à 90.

Le 23 mars. — Même dose, tension 20, pouls 84, urine 2.075 gr.

Le 24 mars. — Même dose, même tension et pouls : l'urée monte à 10 gr. 200 par litre, l'urine à 2.200 gr.

Le 25 mars. — Même dose, tension monte à 21, le pouls tombe à 80 et l'urine remonte à 9 litres.

Le 26 mars. — Même dose, tension 21, pouls 80, urine à 3 litres.

Tout le temps l'examen de l'urine avec le réactif d'Esbach donne toujours le 1/2 gr. d'albumine.

Le 27 mars. — Suppression de la théobromine, tension 21, pouls 80, urine tombe à 2.500.

Le 28 mars. — Tension tombe à 20, l'urine à 2.200 gr.

Le 29 mars. — Tension reste à 20, pouls à 80, l'urine à 1.500, au taux supérieur ou primitif.

Albumine, toujours un 1/2 gr. par litre.

OBSERVATION VII (personnelle) prise dans le service de M. Galliard.

Kinck Valentine, 27 ans, salle Claude Bernard, 14.

Antécédents héréditaires : Mère morte tuberculeuse. Père mort d'une congestion cérébrale. Albuminurie.

Antécédents personnels : Scarlatine à 14 ans, fièvres intermittentes à 18 ans. A 25 ans, douleurs dans les jambes, plutôt musculaires qu'articulaires. Il y a 4 ans, 1^{re} grossesse, coliques néphrétiques, caillots de sang dans les urines. Il y a un an, crise d'anurie. Premier accouchement s'est fait à 6 mois. Actuellement, elle est enceinte de 6 mois ; elle se plaint de douleurs du côté du rein gauche.

Diagnostic : Néphrite chronique. Hématurie. Albuminurie 1/2 gr. Oligurie.

Le 24 mars. — Tension artérielle 25, pouls 80, urine 300 gr., albumine 0 gr. 50.

Le 25 mars. — Théobromine 2 gr., tension 27, pouls 80, urine 1.200 gr.

Le 26 mars. — Même dose, tension 27, pouls 78, urine 1.200 gr.

Le 27 mars. — Même dose, tension et pouls les mêmes, urine 1.500 gr.

Les 28, 29, 30. — Même dose, même résultat : tension 27, pouls 76, urine 1.200 gr.

Le 31 mars. — Théobromine toujours 2 gr., tension 27, le pouls remonte à 80 et l'urine descend à 1 litre. C'est que l'action du médicament s'épuise. Nous cessons son administration.

Le 1^{er} avril. — Tension 27, urine 1 litre, pouls 80.

Le 2 avril. — Tension tombe à 26, urine 1 litre, pouls 80.

Le 3 avril. — Tension tombe au taux primitif, l'urine se maintient à 900 les jours suivants. Amélioration. Albumine toujours 0 gr. 40.

OBSERVATION I

Communiquée par notre maître M. Hirtz.

-Elisabeth X..., âgée de 72 ans, blanchisseuse, entrée dans la salle Bouillaud au mois de décembre 1895, lit 3.

Diagnostic : Emphysème pulmonaire et bronchite chronique. 1^{re} poussée d'asystolie le 21 décembre 1895. Traitée par pilules de scille, scammonée et digitale. Guérison le 28 décembre. Etat général excellent, mange deux degrés.

Le 2 janvier. — Une nouvelle poussée d'asystolie. Signes de

thrombose de la veine cave supérieure ; œdème du cou, face et membres supérieurs ; circulation collatérale de la face, tronc ; pouls veineux très marqué ; veines très saillantes.

Cœur : Double souffle à la base, dont le 2^e piaulant ; souffle d'insuffisance tricuspide.

Œdème des membres inférieurs et de l'abdomen. Congestion hépatique et rénale (albumine).

Anurie presque complète.

Traitement : Théobromine 2 gr.

Dès le lendemain, amélioration des accidents et 1.500 gr. d'urine.

Le 27 janvier. — Urine 2.500 gr. Œdème des membres supérieurs et de la face disparu. La circulation collatérale n'existe plus. Pouls veineux n'existe plus. Tension artérielle augmentée ; pouls large, régulier.

Cœur : Bruits de la base disparus.

Le 29 janvier. — Suppression de la théobromine.

Le 30 janvier. — La malade est tout à fait bien, demande à manger.

OBSERVATION II (communiquée par notre maître M. Hirtz.)

Marmignon, 40 ans, menuisier, salle Lelong, lit n° 7.

Entré le 10 janvier 1896, pour accidents d'asystolie.

Diagnostic : Sclérose pulmonaire et dilatation bronchique avec asystolie.

Asystolie extrêmement intense que ni la digitale ; ni la caféine ; ni les pilules de M. Lancereaux ne calment.

Le 23 janvier. — 2 gr. de théobromine.

Le 24 janvier. — 4 litres d'urine.

Le 25 janvier. — 5 litres.

Le 26 janvier. — 2 litres 1/2.

Le 27 janvier. — 2 litres 1/2.

Le 28 janvier. — 3 litres.

Le 29 janvier. — 3 litres.

Le 30 janvier. — 3 litres.

Etat général excellent. Pouls régulier.

Pression artérielle 22° au sphygmo-manomètre de M. Pottain.

OBSERVATION III (de notre maître M. Hirtz.)

Adore, 75 ans, ménagère, entre salle Bouillaud, pour des accidents d'insuffisance cardiaque.

Diagnostic : Emphysème et bronchite chronique ; asystolie pulmonaire avec congestion hépatique, rénale, anasarque. Dyspnée extrêmement intense. Tous les moyens employés ne s'améliorent guère. Au bout de dix jours de traitement sans succès on lui donne 2 gr. de théobromine.

Dès le lendemain elle urine davantage, la dyspnée disparaît, l'œdème se résorbe et son état général devient meilleur.

OBSERVATION IV (de notre maître M. Hirtz.)

X...

Emphysème pulmonaire et bronchite chronique.

Asystolie extrêmement grave. Les moyens habituels échouent.

Théobromine 2 gr., amène une guérison rapide et le malade sort très rapidement et complètement amélioré.

OBSERVATION V (de M. Hirtz.)

Grauger, 55 ans, ménagère, entrée salle Bouillaud, lit n° 1., avec des accidents urémiques.

Diagnostic : Néphrite interstitielle, urémie, péricardite, anurie.

Sous l'influence de la théobromine, 2 gr., continuée pendant une quinzaine, disparition de tous les accidents.

Sur quatre observations d'asystolie, d'origine pulmonaire, qui nous étaient communiquées par notre maître, M. Hirtz, la théobromine a eu un succès évident comme diurétique.

Dans l'observation I, les 2 grammes de théobromine donnent après une seule dose, 1.500 grammes d'urine, alors qu'anurie était presque complète. Dans les trois autres, la digitale, la caféine avaient échoué et la théobromine amène une guérison ou une amélioration rapide.

Dans l'observation II notamment, la quantité d'urine monte à 5 litres; dans l'observation III, la dyspnée disparaît en même temps que l'œdème se résorbe. Ce qui frappe dans toutes ces observations c'est la rapidité de l'action de la théobromine.

Dans une autre observation de notre maître, il s'agissait d'une néphrite interstitielle avec urémie, péricardite et anurie, on vit tous les accidents disparaître en 15 jours.

OBSERVATION du Dr Siredey (communiquée par
M. Huchard.)

Diagnostic : Asystolie nerveuse post-opératoire.

Antécédents héréditaires : Père goutteux.

Antécédents personnels : Arthritisme, corps fibreux utérin, métrorrhagies fréquentes, de 1885 à 1891. En 1892, ménopause. En janvier 1892, hématomèse brusque après de vagues phénomènes de dyspepsie. Régime lacté pendant 6 mois. Pas de récurrence de l'hématomèse, ni vomissements.

En janvier 1895. — M^{me} H... présente une tumeur à l'ombilic que M. Duplay diagnostique : tumeur maligne.

En janvier 1896. — Accroissement de la tumeur rapide avec phénomènes de congestion du bassin : météorisme, tuméfaction douloureuse du corps fibreux ; après le repos une détente des manifestations du côté du bassin et ulcération spontanée de la tumeur ombilicale. M. Tillaux qui diagnostique un cancer primitif de l'ombilic, l'opère le 5 mars 1896, rue Bizet.

Opération bien réussie, sans complications. Dès le soir de l'opération, état nerveux très accentué, sans fièvre, mais avec agitation très marquée. Malgré la morphine, insomnie à peu près complète. L'agitation augmente les jours suivants.

Le dimanche 8 mars (4^e jour après l'opération), température normale ; pouls, 100 à la minute. Brusquement, de 10 heures à minuit, dyspnée avec faiblesse du pouls et sueurs profuses ; ventouses.

M. Tillaux voit la malade le lendemain, à 9 heures. Plaie parfaite ; température, 36° ; pouls petit, irrégulier.

Le 9 mars (12 heures après le début de la crise). Face pâle,

couverte de sueurs, pouls petit, irrégulier (135 à 140); urine, 150 gr. On ne trouve rien au cœur. Congestion à la base du poumon, à gauche.

M. le docteur Millard, appelé en consultation, conseille : la caféine, la spartéine, ventouses, acétate d'ammoniaque.

Le 10 mars. — Pouls, 140; urine, 300 à 350 gr. Le soir : pouls, 150 à 160.

Du 10 au 15 mars. — Digitaline. Pouls : 108 le matin, 120 le soir; urine, 200 gr.

Le 16 mars. — Digitaline, 1/2 milligr. Injection d'éther et spartéine. Pouls : 120 le matin, 138 à 140, le soir, à 5 heures, 150 à 160 heures du soir.

Le 17 mars. — Pouls, 130 à 140.

Le 17 mars, soir. — Consultation avec M. Huchard, qui confirme le diagnostic d'asystolie, d'origine nerveuse, et propose l'emploi de la théobromine pour amener la sécrétion urinaire (138 pulsations). Injection d'huile camphrée.

Le 18, matin. — Deux cachets de théobromine ont été donnés dans la nuit (soit 1 gr.). La malade a pu uriner seule. Le pouls meilleur, plus régulier, quoique toujours très fréquent.

Le soir, après avoir pris trois cachets de 50 centigr. de théobromine, c'est-à-dire cinq en tout depuis la veille au soir, agitation excessive, comme avec la caféine, besoin de remuer, de changer la position dans le lit, toux nerveuse, spasme pharyngé, tremblement des membres, rêvasserie et même un peu de délire sans céphalalgie. Mais l'urine atteint le lendemain matin la dose de 2 litres. Néanmoins, en raison de l'énervement et du malaise très accentué que produit la théobromine, on diminue les doses et on conseille deux cachets seulement pour le lendemain 19.

Le 19 mars. — L'agitation toujours excessive, délire la nuit, sans maux de tête. Pouls à 130, mais plus plein et plus régu-

lier. L'agitation est telle qu'on supprime le cachet du soir. Injection d'huile camphrée.

Le 20 mars. — 2 litres $\frac{3}{4}$ d'urine. La malade boit 2 litres $\frac{1}{2}$ de lait. Pouls, 124 à 126, assez régulier et bien frappé; même congestion pulmonaire, pas de souffles cardiaques. Pour maintenir la sécrétion urinaire, je fais donner $\frac{1}{2}$ cachet (25 centigr.) de théobromine le matin et $\frac{1}{2}$ le soir.

L'agitation qui a diminué reparaît et la malade ne trouve un peu de calme que vers la fin de la nuit.

Le 21 mars. — 2 litres $\frac{1}{2}$ d'urine. Pouls meilleur 120. Congestion pulmonaire moins accentuée, mais à cause de l'agitation produite par la théobromine, on est obligé d'y renoncer et je la remplace par des pilules de scille, scammonée, digitale, caféine à 0 gr. 05, 3 par jour.

Le 22 mars. — Urine retombe à 1 litre, bien que la malade prenne de 2 litres $\frac{1}{2}$ à 3 litres de lait. Deux selles dans la journée.

Le 23 mars. — L'effet laxatif des pilules augmente: il se produit 4 selles dans les 24 heures. Urine 800 gr. Pouls 120 à 124. Congestion pulmonaire stationnaire. Langue saburrale jusqu'ici se nettoie sensiblement.

Le 24 mars. — Suppression des pilules qui sont remplacées par des cachets de 0 gr. 10 de théobromine, 0 gr. 05 de caféine, 0 gr. 05 de digitale et de scille et 0 gr. 30 de benzoate de soude, 2 cachets par jour.

Le 24 mars. — Même état. Urine remonte à 1 litre. Pouls 120.

Le 25 mars. — Nuit assez calme. Urine 1.200 gr. Pouls 120-124. Congestion pulmonaire un peu moindre.

En somme, depuis huit jours, amélioration lente mais assez régulièrement progressive.

Cette observation de M. Siredey et M. Huchard nous

montre une fois de plus que la théobromine est un diurétique par excellence, parce qu'il réussit où les autres moyens habituels échouent.

Nous voyons la quantité d'urine monter de 250 gr. dès le lendemain de l'administration du médicament, à 2 litres et même le troisième jour à 2 litres $\frac{3}{4}$; enfin on cesse la théobromine et on voit la quantité d'urine retomber de 2 litres $\frac{3}{4}$ à 1 litre et même à 800 gr., malgré le lait (près de 3 litres), la caféine et la digitale.

Nous voyons encore dans cette observation que la théobromine n'est pas bien tolérée par tout le monde et qu'il faut tenir compte de certaines idiosyncrasies spéciales à chaque individu. On voit ici une dose de 50 cent. de théobromine faire revenir les accidents qui sont disparus avec la cessation de l'administration du médicament.





VIII

Conclusions.



Nous ne prétendons pas ici résoudre une question fort discutable, mais simplement apporter notre tribut à la solution du problème.

1° La diurétine est un produit qui doit être abandonné au profit de la théobromine.

2° L'action diurétique de la théobromine est indiscutable; elle est rapide. Une seule dose suffit à la manifester. L'action du médicament persiste quelquefois deux jours après la cessation du médicament.

3° La théobromine n'expose pas aux accidents de l'accumulation.

4° Il n'est pas possible à l'heure actuelle de déterminer sa place exacte dans le tableau des diurétiques.

5° Ce qu'on peut affirmer c'est qu'elle ralentit le pouls, augmente la tension artérielle et augmente la quantité d'urée.

6° Comme médicament cardio-vasculaire elle a réussi là où la caféine et la digitale ont échoués ; comme diurétique son action est indiscutée.

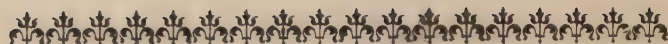
Son action est analogue à celle de la caféine ; pourtant, loin de causer de l'excitation cérébrale, elle semblerait avoir plutôt une action sédative.

7° Elle est donc indiquée dans les cas d'asystolie, d'hyposystolie, d'asthénie cardio-vasculaire ; que la cause en soit pulmonaire, cardio-artérielle, cardio-valvulaire ou même rénale, elle est indiquée dans les hydropisies quelles qu'elles soient.

Il est sans doute d'autres indications qui ne sont pas encore fixées. Quant aux contre-indications nous n'en avons rencontré qu'une dans nos observations, à savoir : l'idiosyncrasie.

8° La dose habituelle diurétique est de 2 gr., mais en paquet de 0 gr. 50 ; on peut aller jusqu'à 5 grammes.





BIBLIOGRAPHIE



- Nous renvoyons à la bibliographie de M^{me} Konindjy Pomerantz pour les publications antérieures à sa thèse.
- Brissemorel.* — Sur les sels doubles de théobromine, *Journal des Praticiens*, 16 novembre 1895.
- Bärdel.* — Discussion sur l'action diurétique de la théobromine, Société de thérapeutique, séance du 22 janvier 1896.
- Cohnstein.* — Ueber den einfluss der theobromins, coffeins und einiger zu dieser gruppe gehörigen substanzen auf der arteriellen Blutdruck, Berlin 1892.
- Dragendorf.* — Einige Notizen ueber theobrin; nach untersuchungen der O. Donker und C. Treumann zusammengestellt. *Archives der pharm.* Halle, 1878, CCXIII.
- Drosdovski.* — Nabloudenia nad deistviem theobrominum natriohalicylicum na nephritic et serdechnich bolnych, *Bolnitsnaja gazetta botkina*, Saint-Pétersbourg, 1891, II, 561, 622, 646, 694.
- Hoffmann.* — Butyrum cacao novum atque commendetissimus medicamentum. Tubingue, 1735.

Huchard. — Action diurétique de la théobromine dans les maladies cardiaques et rénales. Société de thérapeutique, séance du 8 janvier 1896.

Huchard. — Nouvelle condition à l'étude de l'action tonique et excitante de la caféine.

M^{me} Konindjy Pomeranetz. — Thèse de Paris, 1890.

Zazzaro. — Parallelo farmacologico tra teobromina et caffeina. Ann. di chim. e di farm. Milano, 90, 4, XII, 177-187

Schneider. — Ueber das Schicksal der cafeins und theobromins un Thierkorper, nebst untersuchungen uber den Nachwer der Morphins im Harn. Dorpat, 1884.

G. Sée. — (Méd. moderne, 1890 et Acad. de médecine, 1^{er} août 1893.

Tuchen. — Ueber die organischen Bestandtheile des cacao.

Vu : Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu : Le Président de la Thèse,
STRAUS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

Paris. — Imp. de la Faculté de Médecine, Henri Jouve, 15, rue Racine.

